

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<b>(51) 国際特許分類6</b> <b>C07D 319/06, C07C 253/14, 255/20 //</b> <b>C07B 61/00</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO99/57109</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 1999年11月11日(11.11.99)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP99/02272 <b>(22) 国際出願日</b> 1999年4月28日(28.04.99) <b>(30) 優先権データ</b> 特願平10/121135 1998年4月30日(30.04.98) JP <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 鐘淵化学工業株式会社(KANEKA CORPORATION)[JP/JP] 〒530-8288 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号 Osaka, (JP) <b>(72) 発明者; および</b> <b>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)</b> 満田 勝(MITSUDA, Masaru)[JP/JP] 〒674-0092 兵庫県明石市二見町東二見643-1-1404 Hyogo, (JP) 宮崎真人(MIYAZAKI, Makoto)[JP/JP] 〒661-0012 兵庫県尼崎市南塚口町3丁目9-25-404 Hyogo, (JP) 井上健二(INOUE, Kenji)[JP/JP] 〒675-0039 兵庫県加古川市加古川町粟津82-501 Hyogo, (JP) <b>(74) 代理人</b> 安富康男, 外(YASUTOMI, Yasuo et al.) 〒532-0011 大阪府大阪市淀川区西中島5丁目14番22号 リクルート新大阪ビル4階 Osaka, (JP)		<b>(81) 指定国</b> CA, CN, HU, IN, JP, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)  <b>添付公開書類</b> 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前の公開; 補正書受領の際には再公開される。
<b>(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING 6-CYANOMETHYL-1,3-DIOXANE-4-ACETIC ACID DERIVATIVES</b>  <b>(54) 発明の名称</b> 6-シアノメチル-1,3-ジオキサン-4-酢酸誘導体の製造方法  <b>(57) Abstract</b> A process whereby 6-cyanomethyl-1,3-dioxane-4-acetic acid derivatives, which are important intermediates of an HMG coenzyme A reductase atorvastatin, can be industrially, easily and efficiently produced. This process comprises starting with a 3,5-dihydroxy-6-halohexane derivative, treating it with a cyaniding agent to thereby substitute the halogen atom with the cyano group (i.e., a cyanation reaction) and forming an acetal of a diol by using an acetal-forming agent in the presence of an acid catalyst (i.e., an acetal-formation reaction).		

BEST AVAILABLE COPY

(57)要約

HMG補酵素A還元酵素阻害剤アトロバスタチンの重要中間体である6-シアノメチル-1, 3-ジオキササン-4-酢酸誘導体を工業的に安易かつ効率的に製造することを可能にする製造方法であって、3, 5-ジヒドロキシ-6-ハロヘキサ酸誘導体を出発原料として、シアノ化剤を作用させてハロゲン原子をシアノ基に置換するシアノ化反応、及び、酸触媒存在下でアセタール形成反応剤を用いるジオールのアセタール形成反応を行う、6-シアノメチル-1, 3-ジオキササン-4-酢酸誘導体の製造方法。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LJ	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

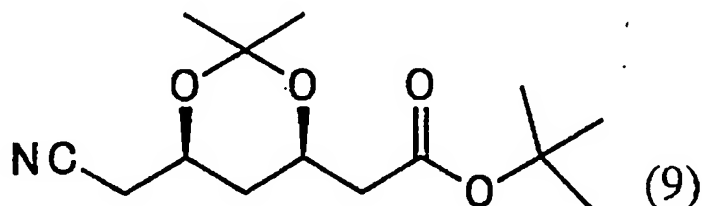
## 明細書

## 6-シアノメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸誘導体の製造方法

## 5 技術分野

本発明は医薬品中間体、特に、HMG補酵素A還元酵素阻害剤アトロバスタチン（国際公開第93/07115号パンフレットに記載）の製造における重要中間体である（4R, 6R）-6-シアノメチル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸 1, 1-ジメチルエチル（式（9））；

10



15 等を製造することができる、6-シアノメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸誘導体の製造方法に関する。

## 背景技術

20 従来、（4R, 6R）-6-シアノメチル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸 1, 1-ジメチルエチル（式（9））の製造方法として、国際公開第89/07598号パンフレットには、イソアスコルビン酸から製造する方法と光学活性エポキシドから製造する方法とが開示されている。しかし、いずれの方法も、工業的に入手可能な原料から製造しようとする、工程数が多くなりすぎ煩雑である。

25 米国特許第5103024号明細書には、（4R-シス）-1, 1-ジメチルエチル6-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4-アセテートを出発物質とし、アリアルスルホネートへの変換及びシアノ化を経て、2段階で目的物に誘導する方法が開示されている。しかし、ここで用いられている出発物質は高価であり、出発物質自身を工業的に入手可能な原料から製造しよ

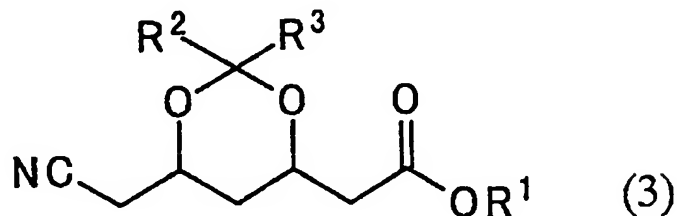
うとすると、多段階の合成プロセスを必要とする。

米国特許第 5 1 5 5 2 5 1 号明細書には、(S) - 4 - クロロ - 3 - ヒドロキシ酪酸エステルをシアノ化し、酢酸 *tert* - ブチルエステルから誘導されるエノレートアニオンを反応させ (5 R) - 1, 1 - ジメチルエチル - 6 - シアノ - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソヘキサノエートを得、次いでケトンカルボニル基を  
5       ハイドライドで立体選択的に還元し、引き続き 1, 3 - ジオールをアセトニドとして目的物を製造する方法が開示されている。

国際公開第 9 7 / 0 0 9 6 8 号パンフレットには、(5 R) - 1, 1 - ジメチルエチル - 6 - シアノ - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソヘキサノエートのケトンカルボニル基を微生物により立体選択的に還元し、引き続き 1, 3 - ジオールをアセトニドとして目的物を製造する方法が開示されている。  
10       

しかし、米国特許第 5 1 5 5 2 5 1 号明細書及び国際公開第 9 7 / 0 0 9 6 8 号パンフレットに記載の製造方法に共通して使用する (5 R) - 1, 1 - ジメチルエチル - 6 - シアノ - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソヘキサノエートは、米国特許第 5 1 5 5 2 5 1 号明細書に記載の方法で製造されるが、このときの (S) - 4 - クロロ - 3 - ヒドロキシ酪酸エステルのシアノ化反応において、好ましくない副反応、すなわち反応条件下で生成するエポキシド由来の副反応 (J. Org. Chem., 32 (1967), p. 3888) の進行により、反応収率及び生成物の純度が低下することが本発明者らの考察により明らかとなった。  
15       

20       本発明は、上記に鑑み、医薬品中間体として有用である、一般式 (3) ;



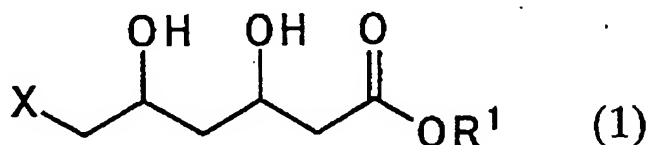
25

(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ は、それぞれ独立して、水素原子、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 10 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。) で表される 6 - シアノメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - 酢酸誘導体、及び、これらの光学活性体を、工業的に入手容易な原料から、安価に

つ高収率で製造する方法を提供することを目的とする。

# 発明の要約

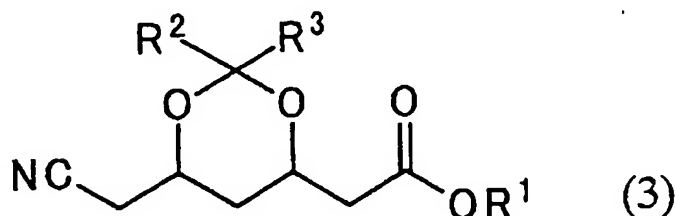
本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、工業的に入手可能  
 5 な 4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エステルから、公知の方法等を用いて 2 段階  
 で収率よく製造できる、一般式 (1) ;



10

(式中、 $\text{R}^1$ は、水素原子、炭素数 1~12 のアルキル基、炭素数 6~10 のアリール基又は炭素数 7~12 のアラルキル基のいずれかを表す。Xは、ハロゲン原子を表す。) で表される 3, 5-ジヒドロキシ-6-ハロヘキサン酸誘導体を出発物質として、一般式 (3) ;

15

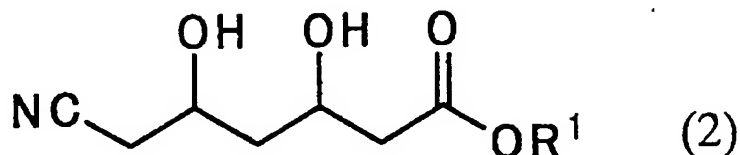


20 (式中、 $\text{R}^1$ は上記に同じ。 $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ は、それぞれ独立して、水素原子、炭素数 1~12 のアルキル基、炭素数 6~10 のアリール基又は炭素数 7~12 のアラルキル基のいずれかを表す。) で表される 6-シアノメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸誘導体を、2 段階で効率よく製造できる方法を開発するに至った。

すなわち本発明は、上記一般式 (1) で表される 3, 5-ジヒドロキシ-6-  
 25 ハロヘキサン酸誘導体に対して、シアノ化剤を作用させてハロゲン原子をシアノ基に置換するシアノ化反応、及び、酸触媒存在下でアセタール形成反応剤を用いるジオールのアセタール形成反応を行う、上記一般式 (3) で表される 6-シアノメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸誘導体の製造方法である。

当該製造方法は、上記一般式 (1) で表される 3, 5-ジヒドロキシ-6-ハ

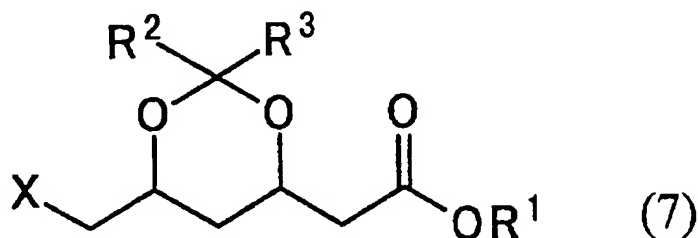
ロヘキサン酸誘導体と、シアノ化剤との反応により、一般式（２）；



5

（式中、 $R^1$ は上記に同じ。）で表される６－シアノ－３，５－ジヒドロキシヘキサン酸誘導体を得た後に、酸触媒条件下、アセタール形成反応剤によりアセタール形成反応を行うことにより達成され、また、

上記一般式（１）で表される３，５－ジヒドロキシ－６－ハロヘキサン酸誘導体  
10 を、酸触媒条件下、アセタール形成反応剤によりアセタール形成反応を行い、一般式（７）；



15

（式中、 $R^1$ ， $R^2$ ， $R^3$ ， $X$ は上記に同じ。）で表される６－ハロメチル－１，３－ジオキサン－４－酢酸誘導体を得た後に、シアノ化剤によりシアノ化することによっても達成される。

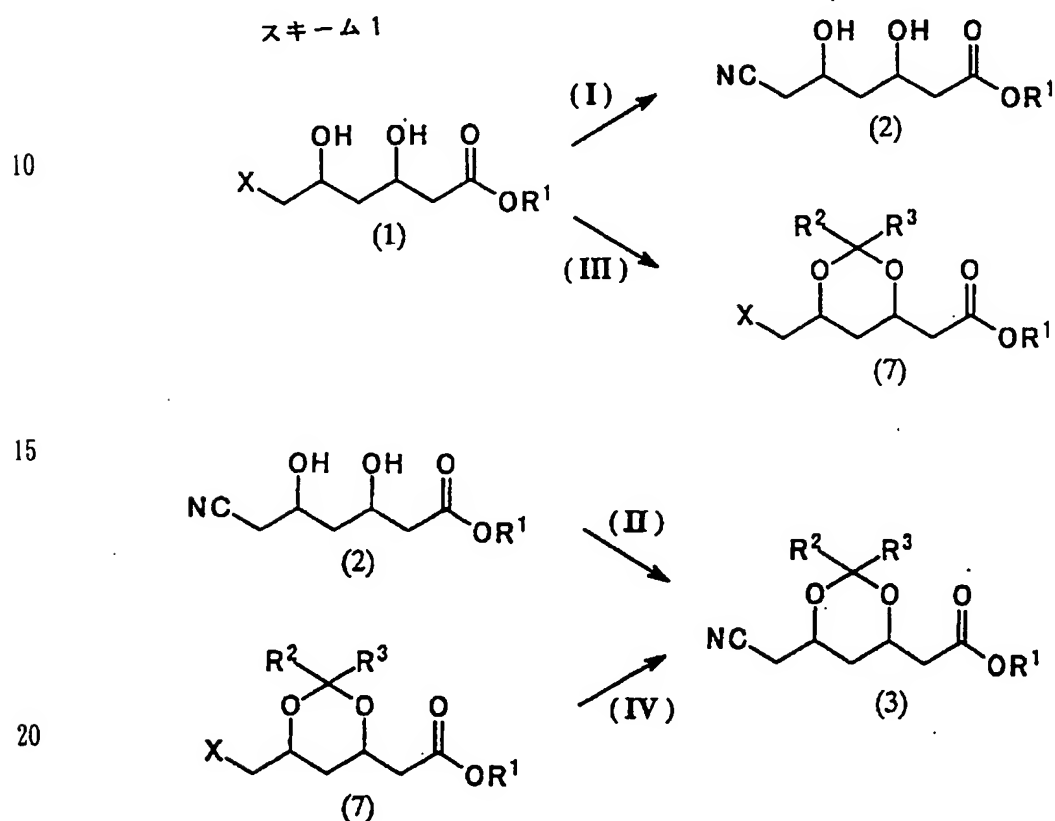
20 特に、本発明者らは、上記一般式（１）で表される３，５－ジヒドロキシ－６－ハロヘキサン酸誘導体にシアノ化剤を反応させることで進行する $X$ の置換反応が、 $X$ に隣接する水酸基の隣接基効果で極めて効果的に進行し、その結果、上記一般式（２）で表される６－シアノ－３，５－ジヒドロキシヘキサン酸誘導体を効率よく製造できることを新しく見出した。

25 また、出発物質に光学活性な３，５－ジヒドロキシ－６－ハロヘキサン酸誘導体を使用すると、個々の不斉中心の立体配置を保持したまま、光学活性な６－シアノ－３，５－ジヒドロキシヘキサン酸誘導体、及び、光学活性な６－シアノメチル－１，３－ジオキサン－４－酢酸誘導体を製造できることも、本発明者らによって見出された。

以下に本発明を詳述する。

# 発明の詳細な開示

下記のスキーム1に示されているように、3, 5-ジヒドロキシ-6-ハロヘキサノ酸誘導体(1)から6-シアノメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸誘導体(3)を製造するための2種類のルートが、本発明者らによって見出された。



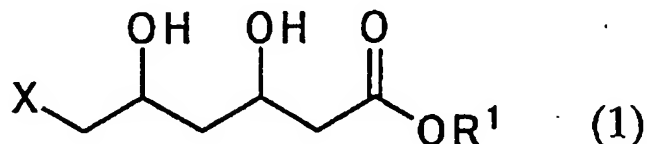
第1のルートは、3, 5-ジヒドロキシ-6-ハロヘキサノ酸誘導体(1)をシアノ化剤によりシアノ化し(工程(I))、得られる6-シアノ-3, 5-ジヒドロキシヘキサノ酸誘導体(2)を、酸触媒下、アセタール形成反応剤によりアセタール形成し(工程(II))、6-シアノメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸誘導体(3)を製造する方法(以下、ルートAという)である。

第2のルートは、3, 5-ジヒドロキシ-6-ハロヘキサノ酸誘導体(1)に、酸触媒下、アセタール形成反応剤によりアセタール形成し(工程(III))、

得られる 6-ハロメチル-1, 3-ジオキサ-4-酢酸誘導体 (7) を、シアノ化剤によりシアノ化して (工程 (IV))、6-シアノメチル-1, 3-ジオキサ-4-酢酸誘導体 (3) を製造する方法 (以下、ルート B という) である。

本発明のルート A 及びルート B 共通の出発物質である、一般式 (1) ;

5

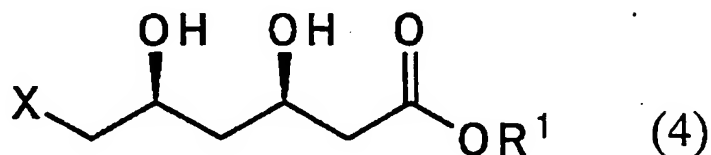


10 で表される 3, 5-ジヒドロキシ-6-ハロヘキサ酸誘導体において、 $R^1$  は水素原子、炭素数 1~12 のアルキル基、炭素数 6~10 のアリール基又は炭素数 7~12 のアラルキル基のいずれかである。

上記炭素数 1~12 のアルキル基、炭素数 6~10 のアリール基、炭素数 7~12 のアラルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、1, 1-ジメチルエチル基、ヘキシル基、ドデカニル基、フェニル基、トリル基、ナフチル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ナフチルエチル基等が挙げられる。好ましくは、1, 1-ジメチルエチル基である。

X は、ハロゲン原子であり、好ましくは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。より好ましくは、塩素原子である。

20 なお、3, 5-ジヒドロキシ-6-ハロヘキサ酸誘導体 (1) は、2つの不斉炭素を有するキラル化合物であり、(3S, 5S)-体、(3S, 5R)-体、(3R, 5S)-体、(3R, 5R)-体の4つの光学異性体が存在するが、本発明においては、これらすべての光学活性体を使用することができる。また、これらの複数の異性体からなる混合物の 3, 5-ジヒドロキシ-6-ハロヘキサ酸誘導体 (1) を使用することもできる。好ましくは、下記一般式 (4) で表される (3R, 5S)-体の光学活性体である。

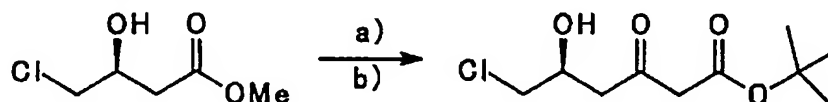




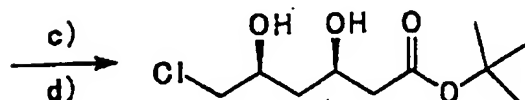
従って、最も好ましい3, 5-ジヒドロキシ-6-ハロヘキサン酸誘導体(1)は、(3R, 5S)-6-クロロ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸1, 1-ジメチルエチルである。

なお、3, 5-ジヒドロキシ-6-ハロヘキサン酸誘導体(1)は、工業的に入手可能な4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エステルから、公知の方法等を用いて2段階で収率よく製造できる。例えば、(3R, 5S)-6-クロロ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸1, 1-ジメチルエチルは、大量生産可能な(S)-4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エステル(例えば、特許第1723728号明細書)から、例えば、米国特許第5278313号明細書の方法により、下記のスキーム2に示される方法で製造できる。

スキーム2



a)  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{t-Bu/LHMDS/THF}$ , b)  $\text{AcOH}$ ,



c)  $\text{Et}_2\text{BOMe/NaBH}_4/\text{THF}$ , d)  $\text{H}_2\text{O}_2$

本発明ルートAの工程(I)において、シアノ化剤としては、青酸塩が使用できる。上記青酸塩としては、例えば、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化カルシウム、シアン化銀、シアン化テトラエチルアンモニウム、シアン化テトラブチルアンモニウム等が挙げられる。好ましくはシアン化ナトリウム又はシアン化カリウムである。

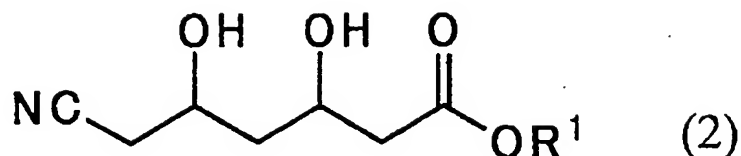
本発明ルートAの工程(I)において使用するシアノ化剤の使用量は、3, 5-ジヒドロキシ-6-ハロヘキサン酸誘導体(1)に対し、好ましくは1~5モル当量であり、より好ましくは1~2モル当量である。

- 本発明ルートAの工程（I）において、使用できる溶媒としては、例えば、水、有機溶媒が挙げられる。上記有機溶媒として、例えば、メタノール、エタノール、ブタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、メトキシエタノール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン、メチルtert-ブチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1，1，1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ホルムアミド、アセトニトリル等の含窒素系溶媒；ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。上記溶媒は、単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。上記溶媒においては、水、ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等が好ましい。
- 15 本発明ルートAの工程（I）の反応温度は、0℃から150℃、好ましくは20℃から100℃である。

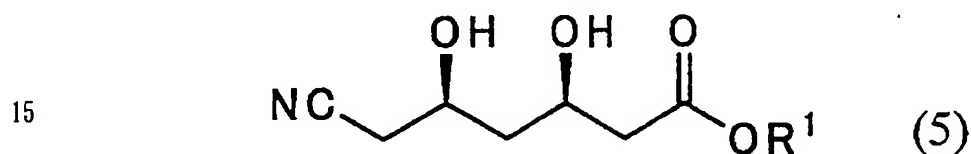
本発明ルートAの工程（I）の反応時間は、反応条件によって異なるが、数分～10時間である。

- 反応終了後、反応液から生成物を取得するためには、一般的な後処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水を加え、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると、目的物が得られる。また、反応終了後、直ちに減圧加熱等の操作により反応溶媒を留去してから同様の操作を行ってもよい。このようにして得られる目的物は、ほぼ純粋なものであるが、晶析精製、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等一般的な手法により精製を行い、さらに純度を高めてもよい。
- 20  
25

本発明ルートAの工程（I）によって得られる、一般式（2）；



- 5 で表される 6-シアノ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸誘導体の 2つの不斉炭素の立体配置は、使用した 3, 5-ジヒドロキシ-6-ハロヘキサン酸誘導体 (1) の立体配置を保持しており、(3S, 5S)-体、(3S, 5R)-体、(3R, 5S)-体、(3R, 5R)-体の 3, 5-ジヒドロキシ-6-ハロヘキサン酸誘導体から、それぞれ、(3S, 5R)-体、(3S, 5S)-体、(3R, 5R)-体、(3R, 5S)-体の 6-シアノ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸誘導体  
10 が得られる。好ましくは、下記一般式 (5) で表される (3R, 5R)-体である。



- 従って、最も好ましい 3, 5-ジヒドロキシ-6-ハロヘキサン酸誘導体 (1) である (3R, 5S)-6-クロロ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸 1, 1-ジメチルエチルから、最も好ましい 6-シアノ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸誘導体 (2) である (3R, 5R)-6-シアノ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸 1, 1-ジメチルエチルを製造することができる。  
20

- 本発明ルート A の工程 (I I) において、アセタール形成反応剤としては特に限定されず、例えば、ケトン、アルデヒド、アルコキシアリカン、アルコキシアリケン等が挙げられる。上記ケトン、アルデヒド、アルコキシアリカン、アルコキシアリケン等の具体例としては、例えば、アセトン、シクロヘキサノン、ホルムアルデヒド、ベンズアルデヒド、ジメトキシメタン、2, 2-ジメトキシプロパン、2-メトキシプロペン、1, 1-ジメトキシシクロヘキサン等が挙げられる。  
25 好ましくは、アセトン、2-メトキシプロペン、2, 2-ジメトキシプロパンである。より好ましくは、2, 2-ジメトキシプロパンである。

本発明ルートAの工程（I I）において使用するアセタール形成反応剤の使用量は、6-シアノ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸誘導体（2）に対し、好ましくは1～10モル当量であり、より好ましくは1～5モル当量である。また、反応を速やかに促進させる目的で、アセタール形成反応剤を反応溶媒として使用  
5 することができる。

本発明ルートAの工程（I I）において、酸触媒としては、ルイス酸又はブレンステッド酸が使用できる。上記ルイス酸、ブレンステッド酸としては、例えば、三塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、二塩化亜鉛、四塩化スズ等のルイス酸；シュウ酸、ギ酸、酢酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸等のカルボン酸；メタンス  
10 ルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、ピリジニウムp-トルエンスルホン酸等のスルホン酸；塩酸、硫酸、硝酸、ホウ酸等の無機酸等が挙げられる。好ましくは、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、ピリジニウムp-トルエンスルホン酸である。

本発明ルートAの工程（I I）において使用する酸触媒の使用量は、6-シア  
15 ノ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸誘導体（2）に対し、好ましくは0.001～0.5モル当量であり、より好ましくは0.005～0.2モル当量である。

本発明ルートAの工程（I I）の反応は、無溶媒でも実施できるが、各種有機溶媒を反応溶媒に使用してもよい。上記有機溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒ  
20 ドフラン、1, 4-ジオキサン、メチルt-ブチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1, 1, 1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ホルムアミド、アセトニトリル等の含窒素系溶媒；ジメチルスルホキシド、  
25 N-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。上記有機溶媒は、単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。好ましくは、トルエン、アセトン、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンである。

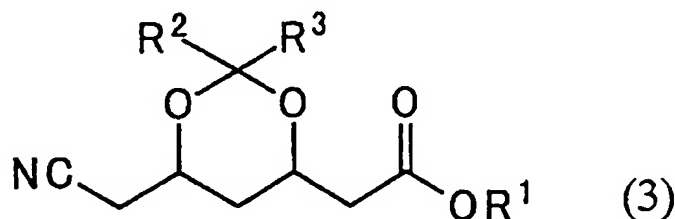
本発明ルートAの工程（I I）の反応温度は、 $-20^{\circ}\text{C}$ から $100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ から $50^{\circ}\text{C}$ である。

本発明ルートAの工程（I I）の反応時間は、反応条件によって異なるが、数分～10時間である。

- 5 反応終了後、反応液から生成物を取得するためには、一般的な後処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水を加え、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると、目的物が得られる。また、反応終了後、直ちに減圧加熱等の操作により反応溶媒を留去してから同様の操作を行ってもよい。このようにして得られる目的物は、ほぼ純粋なものであるが、晶析精製、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等一般的な手法により精製を加え、さらに純度を高めてもよい。

本発明ルートAの工程（I I）によって得られる、一般式（3）；

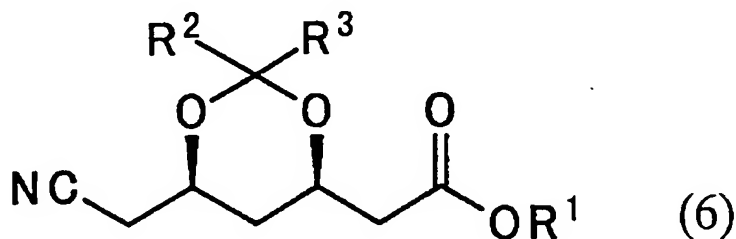
15



- で表される6-シアノメチル-1,3-ジオキサン-4-酢酸誘導体において、  
20  $R^2$ 、 $R^3$ はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～10のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかである。  
上記炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～10のアリール基、炭素数7～12のアラルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、ヘキシル基、ドデカニル基、フェニル基、トリル基、ナフチル基、ベン  
25 ジル基、p-メトキシベンジル基、ナフチルエチル基等が挙げられる。好ましくは、メチル基である。

また、6-シアノメチル-1,3-ジオキサン-4-酢酸誘導体（3）の2つの不斉炭素の立体配置は、使用した6-シアノ-3,5-ジヒドロキシヘキサン酸誘導体（2）の立体配置を保持しており、（3S, 5R）-体、（3S, 5S

) 一体、(3 R, 5 R) 一体、(3 R, 5 S) 一体の6-シアノ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸誘導体から、それぞれ、(4 S, 6 R) 一体、(4 S, 6 S) 一体、(4 R, 6 R) 一体、(4 R, 6 S) 一体の6-シアノメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸誘導体を得られる。好ましくは、下記一般式(6)で表
 5 される(4 R, 6 R) 一体である。



10

従って、最も好ましい6-シアノ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸誘導体(2)である(3 R, 5 R)-6-シアノ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸1, 1-ジメチルエチルから、最も好ましい6-シアノメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸誘導体(3)である(4 R, 6 R)-6-シアノメチル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸1, 1-ジメチルエチルを製造することが
 15 できる。

一方、本発明ルートBの工程(III)において、アセタール形成反応剤としては、例えば、ケトン、アルデヒド、アルコキシアルカン、アルコキシアルケン等が挙げられる。上記ケトン、アルデヒド、アルコキシアルカン、アルコキシア
 20 ルケンの具体例としては、例えば、アセトン、シクロヘキサノン、ホルムアルデヒド、ベンズアルデヒド、ジメトキシメタン、2, 2-ジメトキシプロパン、2-メトキシプロパン、1, 1-ジメトキシシクロヘキサン等が挙げられる。好ましくは、アセトン、2-メトキシプロパン、2, 2-ジメトキシプロパンである。より好ましくは、2, 2-ジメトキシプロパンである。

25 本発明ルートBの工程(III)において使用するアセタール形成反応剤の使用量は、3, 5-ジヒドロキシ-6-ハロヘキサン酸誘導体(1)に対し、好ましくは1~10モル当量であり、より好ましくは1~5モル当量である。また、反応を速やかに促進させる目的で、アセタール形成反応剤を反応溶媒として使用することができる。

本発明ルートBの工程（I I I）において、酸触媒としては、ルイス酸又はブレンステッド酸が使用できる。上記ルイス酸、ブレンステッド酸としては、例えば、三塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、二塩化亜鉛、四塩化スズ等のルイス酸；シュウ酸、ギ酸、酢酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸等のカルボン酸；メタン  
5 スルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、ピリジニウム  
p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸；塩酸、硫酸、硝酸、ホウ酸等の無機酸  
等が挙げられる。好ましくは、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、  
ピリジニウムp-トルエンスルホン酸である。

本発明ルートBの工程（I I I）において使用する酸触媒の使用量は、3，5  
10 -ジヒドロキシ-6-ハロヘキサン酸誘導体（1）に対し、好ましくは0.00  
1～0.5モル当量であり、より好ましくは0.005～0.2モル当量である。

本発明ルートBの工程（I I I）の反応は、無溶媒でも実施できるが、各種有  
機溶媒を反応溶媒に使用してもよい。上記有機溶媒としては、例えば、ベンゼン、  
トルエン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒド  
15 ロフラン、1，4-ジオキサン、メチルtertブチルエーテル、ジメトキシエタン  
等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、  
メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1，1，  
1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド、アセトアミ  
ド、ホルムアミド、アセトニトリル等の含窒素系溶媒；ジメチルスルホキシド、  
20 N-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶  
媒等が挙げられる。上記有機溶媒は、単独で用いてもよく、2種以上を併用して  
もよい。好ましくは、トルエン、アセトン、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、  
ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ホルムアミド、アセトニトリル、ジメチ  
ルスルホキシド、N-メチルピロリドン等である。

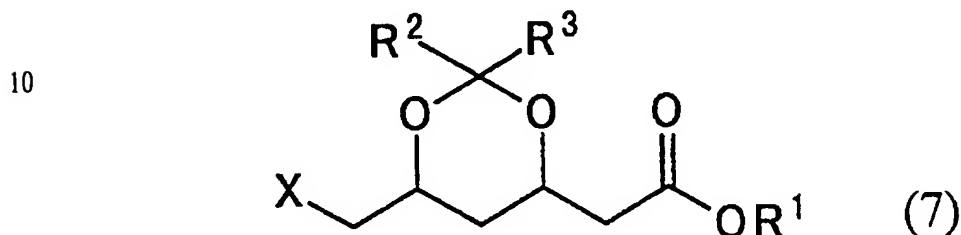
25 本発明ルートBの工程（I I I）の反応温度は、-20℃から100℃、好ま  
しくは0℃から50℃である。

本発明ルートBの工程（I I I）の反応時間は、反応条件によって異なるが、  
数分～10時間である。

反応終了後、反応液から生成物を取得するためには、一般的な後処理を行えば

よい。例えば、反応終了後の反応液に水を加え、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると、目的物が得られる。また、反応終了後、直ちに減圧加熱等の操作により反応溶媒を留去してから同様の操作を行ってもよい。このようにして得られる目的物は、ほぼ純粋なものであるが、晶析精製、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等一般的な手法により精製を加え、さらに純度を高めてもよい。

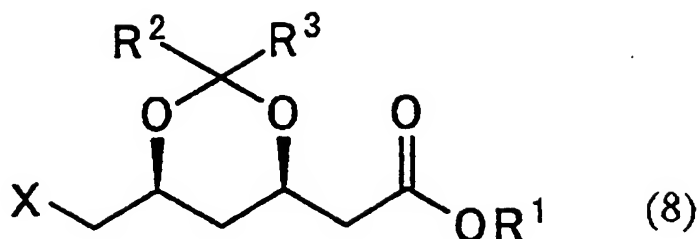
本発明ルートBの工程（I I I）によって得られる、一般式（7）；



で表される6-ハロメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸誘導体において、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～10のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかである。上記炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～10のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、1, 1-ジメチルエチル基、ヘキシル基、ドデカニル基、フェニル基、トリル基、ナフチル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ナフチルエチル基等が挙げられる。好ましくは、メチル基である。

また、6-ハロメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸誘導体（7）の2つの不斉炭素の立体配置は、使用した3, 5-ジヒドロキシ-6-ハロヘキサン酸誘導体（1）の立体配置を保持しており、（3S, 5S）-体、（3S, 5R）-体、（3R, 5S）-体、（3R, 5R）-体の3, 5-ジヒドロキシ-6-ハロヘキサン酸誘導体から、それぞれ、（4S, 6S）-体、（4S, 6R）-体、（4R, 6S）-体、（4R, 6R）-体の6-ハロメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸誘導体得られる。好ましくは、下記一般式（8）で表される（4R, 6S）-体である。





5

従って、最も好ましい 3, 5-ジヒドロキシ-6-ハロヘキサン酸誘導体 (1) である (3R, 5S)-6-クロロ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸 1, 1-ジメチルエチルから、最も好ましい 6-ハロメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸誘導体 (7) である (4R, 6S)-6-クロロメチル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸 1, 1-ジメチルエチルを製造することができる。

15

本発明ルート B の工程 (IV) において、シアノ化剤としては、青酸塩が使用できる。この青酸塩としては、例えば、シアニ化ナトリウム、シアニ化カリウム、シアニ化カルシウム、シアニ化銀、シアニ化テトラエチルアンモニウム、シアニ化テトラブチルアンモニウム等が挙げられる。好ましくはシアニ化ナトリウム又はシアニ化カリウムである。

本発明ルート B の工程 (IV) において使用するシアノ化剤の使用量は、6-ハロメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸誘導体 (7) に対し、好ましくは 1~5 モル当量であり、より好ましくは 1~2 モル当量である。

20

本発明ルート B の工程 (IV) において、使用できる溶媒として、水、又は、有機溶媒が挙げられる。上記有機溶媒として、例えば、メタノール、エタノール、ブタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、メトキシエタノール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メチルtert-ブチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1, 1, 1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ホルムアミド、アセトニトリル等の含窒素系溶媒；ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン

25

酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。上記溶媒は、単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。好ましくは、水、ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等である。

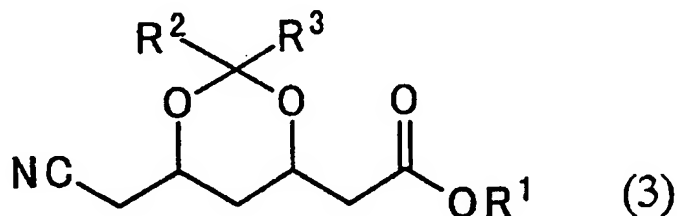
- 5 本発明ルートBの工程（IV）の反応温度は、0℃から150℃、好ましくは20℃から100℃である。

本発明ルートBの工程（IV）の反応時間は、反応条件によって異なるが、数分～10時間である。

- 反応終了後、反応液から生成物を取得するためには、一般的な後処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水を加え、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると、目的物が得られる。また、反応終了後、直ちに減圧加熱等の操作により反応溶媒を留去してから同様の操作を行ってもよい。このようにして得られる目的物は、ほぼ純粋なものであるが、晶析精製、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等一般的な手法により精製を加え、さらに純度を高めてもよい。

本発明ルートBの工程（IV）によって得られる、一般式（3）；

20



- で表される6-シアノメチル-1,3-ジオキサン-4-酢酸誘導体の2つの不斉炭素の立体配置は、使用した6-ハロメチル-1,3-ジオキサン-4-酢酸誘導体（7）の立体配置を保持しており、（4S, 6S）-体、（4S, 6R）-体、（4R, 6S）-体、（4R, 6R）-体の6-ハロメチル-1,3-ジオキサン-4-酢酸誘導体から、それぞれ、（4S, 6R）-体、（4S, 6S）-体、（4R, 6R）-体、（4R, 6S）-体の6-シアノメチル-1,3-ジオキサン-4-酢酸誘導体得られる。好ましくは、上記と同じ一般式（6

)で表される(4R, 6R)-体である。

従って、最も好ましい6-ハロメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸誘導体(7)である(4R, 6S)-6-クロロメチル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸1, 1-ジメチルエチルから、最も好ましい6-シアノメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸誘導体(3)である(4R, 6R)-6-シアノメチル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸1, 1-ジメチルエチルを製造することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を用いて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に制限されるものではない。

なお、以下の実施例に記載されている $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル( $^1\text{H}$ -NMR)及び $^{13}\text{C}$ -核磁気共鳴スペクトル( $^{13}\text{C}$ -NMR)は、日本電子社製EX-400を用いて測定した。

#### 実施例1

##### (3R, 5R)-6-シアノ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸1, 1-ジメチルエチルの合成

(3R, 5S)-6-クロロ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸1, 1-ジメチルエチル(米国特許第5278313号明細書に記載の方法にて合成)238mg(1.0mmol)を2.0mlのジメチルホルムアミドに溶解し、シアン化ナトリウム50mg(1.0mmol)の0.5ml水溶液を滴下した。80℃で2時間攪拌後、室温に冷却し、反応液に水10mlを加え、酢酸エチルで5回抽出した。

抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Merck社製Kieselgel 60、ヘキサン:酢酸エチル=50:50)により精製し、(3R, 5R)-6-シアノ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸1, 1-ジメチルエチル185mgを81%の収率で油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz/ppm) ; 1. 47 (9H, s),  
1. 72 (2H, dd), 2. 43 (2H, dd), 2. 55 (2H, dd),  
3. 96 (1H, bd), 4. 21 (1H, bt), 4. 23-4. 34 (1H,  
m), 4. 25 (1H, bs)

5  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz/ppm) ; 25. 8, 28. 1,  
40. 8, 41. 9, 67. 9, 68. 7, 82. 1, 117. 4, 172. 1

## 実施例 2

(4R, 6R) - 6-シアノメチル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサ-  
10 4-酢酸1, 1-ジメチルエチルの合成

(3R, 5R) - 6-シアノ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸1, 1-ジメ  
チルエチル 229mg (1. 0mmol) をアセトン 1. 0ml に溶解し、2,  
2-ジメトキシプロパン 0. 49ml (4. 0mmol)、ピリジニウム p-ト  
ルエンスルホネート 5. 2mg (0. 05mmol) を順次加え、室温で5時間  
15 攪拌した。減圧下に反応溶媒と過剰の2, 2-ジメトキシプロパンを留去し、残  
査に水 10ml を加え、酢酸エチルで3回抽出した。

抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下  
に溶媒を留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (M  
erck社製 Kieselgel 60、ヘキサン：酢酸エチル=80：20) に  
20 より精製し、(4R, 6R) - 6-シアノメチル-2, 2-ジメチル-1, 3-  
ジオキサン-4-酢酸1, 1-ジメチルエチル 229mg を白色固体として収率  
85% で得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz/ppm) ; 1. 32 (1H, dd  
) , 1. 39 (3H, s), 1. 45 (9H, s), 1. 46 (3H, s), 1.  
25 75 (1H, dt), 2. 34 (1H, dd), 2. 46 (1H, dd), 2.  
51 (2H, t), 4. 12-4. 17 (1H, m), 4. 26-4. 31 (1

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz/ppm) ; 19. 6, 25. 0,  
28. 1, 29. 7, 35. 4, 42. 3, 65. 1, 65. 7, 80. 9, 9  
9. 5, 116. 8, 169. 9

## 実施例 3

(4R, 6S) - 6 - クロロメチル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - 酢酸 1, 1 - ジメチルエチルの合成

- 5 (3R, 5S) - 6 - クロロ - 3, 5 - ジヒドロキシヘキサン酸 1, 1 - ジメチルエチル (米国特許第 5 2 7 8 3 1 3 号明細書に記載の方法にて合成) 4 7 6 mg (2. 0 mmol) をアセトン 2. 0 ml に溶解し、2, 2 - ジメトキシプロパン 0. 4 9 ml (4. 0 mmol)、ピリジニウム p - トルエンスルホネート 1 0. 4 mg (0. 1 0 mmol) を順次加え、室温で 6 時間攪拌した。減圧  
10 下に反応溶媒と過剰の 2, 2 - ジメトキシプロパンを留去し、残渣に水 1 0 ml を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。

- 抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去して (4R, 6S) - 6 - クロロメチル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - 酢酸 1, 1 - ジメチルエチル 5 1 0 mg を収率 9 2 % で得  
15 た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz / ppm) ; 1. 2 5 (1H, dd), 1. 3 9 (3H, s), 1. 4 5 (9H, s), 1. 4 7 (3H, s), 1. 7 7 (1H, dt), 2. 3 3 (1H, dd), 2. 4 6 (1H, dd), 2. 4 0 (1H, dd), 2. 5 1 (1H, dd), 4. 0 3 - 4. 1 0 (1H, m)  
20 ), 4. 2 5 - 4. 3 0 (1H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz / ppm) ; 19. 7, 28. 1, 29. 8, 34. 0, 42. 6, 47. 1, 65. 9, 69. 2, 80. 8, 99. 3, 170. 1

## 25 実施例 4

(4R, 6R) - 6 - シアノメチル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - 酢酸 1, 1 - ジメチルエチルの合成

(4R, 6S) - 6 - クロロメチル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - 酢酸 1, 1 - ジメチルエチル 2 7 8. 1 (1. 0 mmol) を 2. 0 ml

のジメチルスルホキシドに溶解し、シアン化ナトリウム 100 mg (2.0 mmol) の 0.5 ml 水溶液を滴下した。100℃で30時間攪拌後、室温に冷却し、反応液に水 10 ml を加え、n-ヘキサンで3回抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。

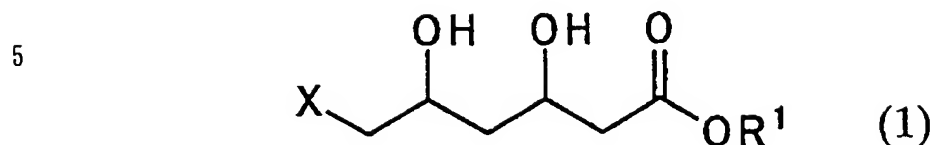
- 5 得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck社 Kieselgel 60、ヘキサン：酢酸エチル＝80：20) により精製し、(4R, 6R) - 6 - シアノメチル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - 酢酸 1, 1 - ジメチルエチル 28 mg を白色固体として収率 11% で得た。

#### 10 産業上の利用可能性

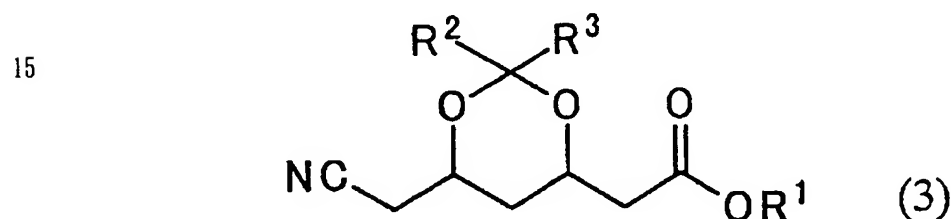
本発明は、上述の構成よりなるので、医薬品中間体、特に、HMG補酵素A還元酵素阻害剤アトロバスタチンの製造における重要中間体である 6 - シアノメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - 酢酸誘導体及びこれらの光学活性体を、工業的に入手容易な原料から、安価かつ高収率で製造することができる。

## 請求の範囲

1. 一般式 (1) ;

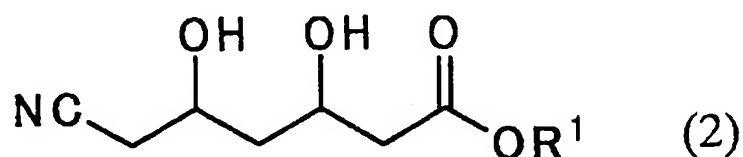


(式中、 $\text{R}^1$ は、水素原子、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～10のア  
 リール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。Xは、ハロゲン  
 10 原子を表す。) で表される3, 5-ジヒドロキシー6-ハロヘキサン酸誘導体  
 に対して、シアノ化剤を作用させてハロゲン原子をシアノ基に置換するシアノ化反  
 応、及び、酸触媒存在下でアセタール形成反応剤を用いるジオールのアセタール  
 形成反応を行うことを特徴とする、一般式 (3) ;



(式中、 $\text{R}^1$ は、前記に同じ。 $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ は、それぞれ独立して、水素原子、炭  
 20 素数1～12のアルキル基、炭素数6～10のアリール基又は炭素数7～12の  
 アラルキル基のいずれかを表す。) で表される6-シアノメチル-1, 3-ジオ  
 キサン-4-酢酸誘導体の製造方法。

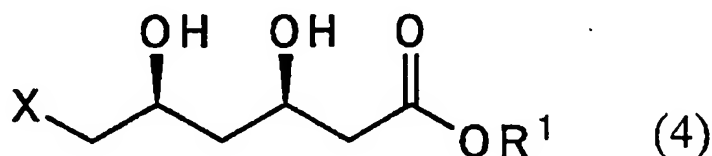
2. 一般式 (1) で表される3, 5-ジヒドロキシー6-ハロヘキサン酸誘導  
 25 体と、シアノ化剤との反応により、一般式 (2) ;



(式中、 $R^1$ は、水素原子、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～10のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。)で表される6-シアノ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸誘導体を得た後に、酸触媒条件下、アセタール形成反応剤によりアセタール形成反応を行う請求項1記載の製造方法。

5

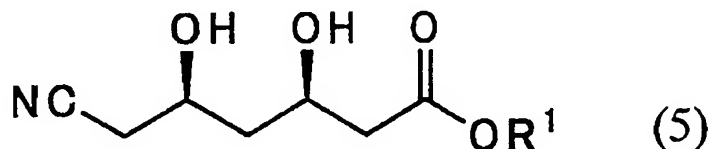
3. 一般式(1)で表される化合物として、一般式(4)；



10

(式中、 $R^1$ は、水素原子、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～10のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。Xは、ハロゲン原子を表す。)で表される(3R, 5S)-3, 5-ジヒドロキシ-6-ハロヘキサン酸誘導体を使用して、これとシアノ化剤との反応により、一般式(5)；

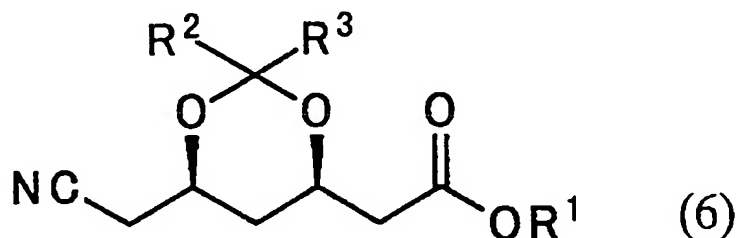
15



20

(式中、 $R^1$ は、前記に同じ。)で表される(3R, 5R)-6-シアノ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸誘導体を得た後に、酸触媒条件下、アセタール形成反応剤によりアセタール形成反応を行うことにより、一般式(6)；

25



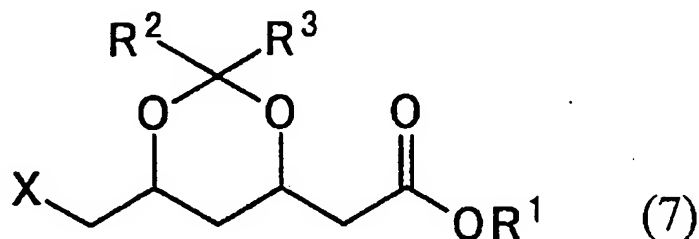
(式中、 $R^1$ は、前記に同じ。 $R^2$ ,  $R^3$ は、それぞれ独立して、水素原子、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～10のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。)で表される(4R, 6R)-6-シアノメチ



ル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸誘導体を得る請求項2記載の製造方法。

4. 一般式(1)で表される3, 5-ジヒドロキシ-6-ハロヘキサン酸誘導体を、酸触媒条件下、アセタール形成反応剤によりアセタール形成反応を行い、

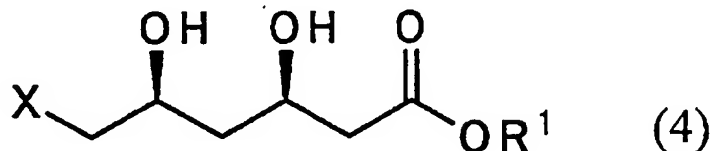
5 一般式(7) ;



10

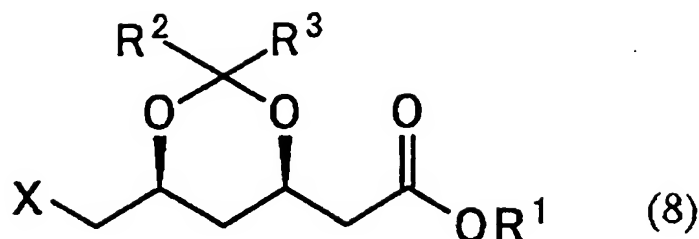
(式中、 $\text{R}^1$ は、水素原子、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～10のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。Xは、ハロゲン原子を表す。 $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ は、それぞれ独立して、水素原子、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～10のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のい  
 15 ずれかを表す。)で表される6-ハロメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸誘導体を得た後に、シアノ化剤によりシアノ化する請求項1記載の製造方法。

5. 一般式(1)で表される化合物として、一般式(4) ;



20

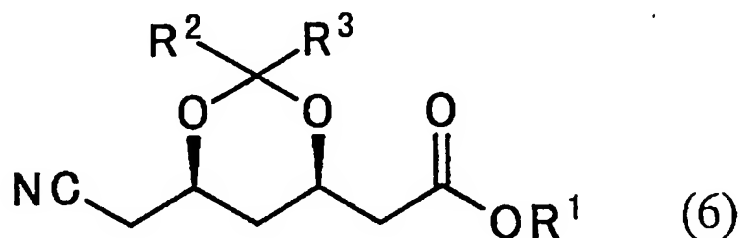
(式中、 $\text{R}^1$ は、水素原子、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～10のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。Xは、ハロゲン原子を表す。)で表される(3R, 5S)-3, 5-ジヒドロキシ-6-ハロヘ  
 25 キサン酸誘導体を使用して、酸触媒条件下、アセタール形成反応剤によりアセタール形成反応を行い、一般式(8) ;



5

(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{X}$ は、前記に同じ。 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ は、それぞれ独立して、水素原子、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～10のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。)で表される(4R, 6S)-6-ハロメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸誘導体を得た後に、シアノ化剤によりシアノ

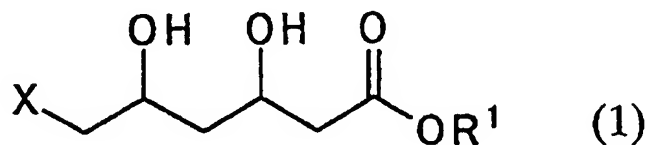
10 化することにより、一般式(6)；



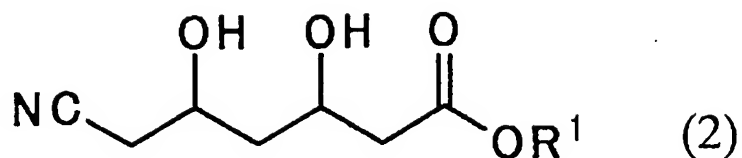
15

(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ は、前記に同じ。)で表される(4R, 6R)-6-シアノメチル-1, 3-ジオキサン-4-酢酸誘導体を得る請求項4記載の製造方法。

20 6. 一般式(1)；

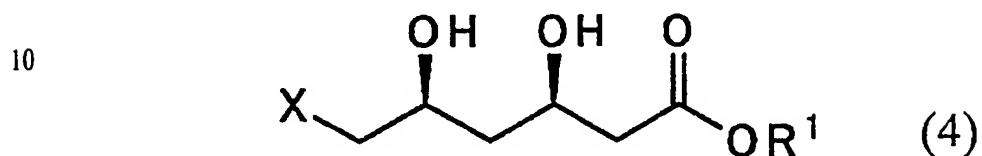


25 (式中、 $\text{R}^1$ は、水素原子、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～10のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表し。 $\text{X}$ は、ハロゲン原子を表す。)で表される3, 5-ジヒドロキシ-6-ハロヘキサン酸誘導体に、シアノ化剤を反応させることを特徴とする、一般式(2)；

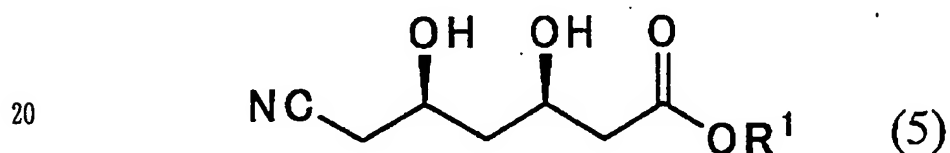


- 5 (式中、 $\text{R}^1$ は、前記に同じ。)で表される6-シアノ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸誘導体の製造方法。

7. 一般式(1)で表される化合物として、一般式(4)；



- (式中、 $\text{R}^1$ は、水素原子、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～10のア  
リール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。Xは、ハロゲン  
15 原子を表す。)で表される(3R, 5S)-3, 5-ジヒドロキシ-6-ハロヘ  
キサン酸誘導体を使用して、これにシアノ化剤を反応させることにより、一般式  
(5)；



(式中、 $\text{R}^1$ は、前記に同じ。)で表される(3R, 5R)-6-シアノ-3,  
5-ジヒドロキシヘキサン酸誘導体を得る請求項6記載の製造方法。

- 25 8.  $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ がいずれもメチル基である請求の範囲第1～5項に記載の製  
造方法。

9. アセタール形成反応剤として2, 2-ジメトキシプロパンを使用する請求  
の範囲第8項に記載の製造方法。

10. 酸触媒は、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸又はピリジニウムp-トルエンスルホン酸である請求の範囲第1～5、8又は9項記載の製造方法。

5

11. Xが塩素原子である請求の範囲第1～10項に記載の製造方法。

12.  $R^1$ が1, 1-ジメチルエチル基である請求の範囲第1～11項に記載の製造方法。

10

13. シアノ化剤がシアン化ナトリウム又はシアン化カリウムである請求の範囲第1～12項に記載の製造方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02272

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>6</sup> C07D319/06, C07C253/14, C07C255/20 // C07B61/00, 300  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>6</sup> C07D319/00-24  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP, 6-502162, A (Warner-Lambert Co.), 10 March, 1994 (10. 03. 94), Particularly refer to Claim 1 & US, 5103024, A & CA, 2092997, AA & WO, 92/06968, A1 & EP, 553213, A1 & HU, 64049, A2 & ES, 2070519, T3 & US, 5248793, A & NO, 9301421, A	1, 4-5, 8-13 2-3, 6-7
Y A	US, 5278313, A (E.R. Squibb & Sons, Inc.), 11 January, 1994 (11. 01. 94), Refer to Claims ; Examples 1(c)-(d), 4(b)-(c) & US, 5457227, A & US, 5594153, A	1, 4-5, 8-13 2-3, 6-7
A	JP, 7-500105, A (Warner-Lambert Co.), 5 January, 1995 (05. 01. 95), Reference as a whole & US, 5155251, A & WO, 93/07115, A1 & EP, 643689, A1 & ES, 2129457, T3 & FI, 9401632, A & NO, 9401280, A	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 August, 1999 (24. 08. 99)		Date of mailing of the international search report 31 August, 1999 (31. 08. 99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02272

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 97/00968, A1 (Zeneca Ltd.), 9 January, 1997 (09. 01. 97), Reference as a whole & CA, 2221800, AA & EP, 833938, A1 & JP, 11-507204, A	1-13
A	JP, 3-502798, A (Warner-Lambert Co.), 27 June, 1991 (27. 06. 91), Reference as a whole & WO, 89/07598, A2 & US, 5003080, A & CA, 1330441, A1 & EP, 330172, A2 & EP, 448552, A1 & ES, 2058356, T3 & DK, 9001970, A & NO, 9003667, A & US, 5097045, A & US, 5124482, A & US, 5149837, A & US, 5216174, A & US, 5245047, A & US, 5280126, A & FI, 9401550, A & NO, 9401725, A & NO, 9403057, A & NO, 9501075, A & NO, 9603245, A	1-13

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/02272

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>6</sup> C07D319/06, C07C253/14, C07C255/20, // C07B61/00, 300

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>6</sup> C07D319/00-24

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	JP, 6-502162, A (Warner-Lambert Co.) 10. 3. 1994 (10. 03. 94) 特に、特許請求の範囲第 1 項を参照 &US, 5103024, A &CA, 2092997, AA &WO, 92/06968, A1 &EP, 553213, A1 &HU, 64049, A2 &ES, 2070519, T3 &US, 5248793, A &NO, 9301421, A	1, 4-5, 8-13 2-3, 6-7
Y A	US, 5278313, A (E. R. Squibb & Sons, Inc.) 11. 1. 1994 (11. 01. 94) 特許請求の範囲、及び実施例 1 (c)-(d), 実施例 4 (b)-(c) を参照 &US, 5457227, A &US, 5594153, A	1, 4-5, 8-13 2-3, 6-7

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 08. 99

国際調査報告の発送日

31.08.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内田 淳子

4 P

9737

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 7-500105, A (Warner-Lambert Co.) 5. 1. 1995 (05. 01. 95) 文献全体 &US, 5155251, A      &WO, 93/07115, A1      &EP, 643689, A1 &ES, 2129457, T3      &FI, 9401632, A      &NO, 9401280, A	1-13
A	WO, 97/00968, A1 (Zeneca Ltd.) 9. 1. 1997 (09. 01. 97) 文献全体 &CA, 2221800, AA      &EP, 833938, A1      &JP, 11-507204, A	1-13
A	JP, 3-502798, A (Warner-Lambert Co.) 27. 6. 1991 (27. 06. 91) 文献全体 &WO, 89/07598, A2      &US, 5003080, A      &CA, 1330441, A1 &EP, 330172, A2      &EP, 448552, A1      &ES, 2058356, T3 &DK, 9001970, A      &NO, 9003667, A      &US, 5097045, A &US, 5124482, A      &US, 5149837, A      &US, 5216174, A &US, 5245047, A      &US, 5280126, A      &FI, 9401550, A &NO, 9401725, A      &NO, 9403057, A      &NO, 9501075, A &NO, 9603245, A	1-13



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**